

Zmiany czynnościowe w mikrokrazeniu w pierwotnym nadciśnieniu tętniczym

Functional changes of microcirculation in essential arterial hypertension

Summary

Background The aim of the study was to assess functional changes in microcirculation in primary hypertension and their dependence on blood pressure values.

Materials and methods We enrolled 90 subjects under 50 years of age: 30 healthy persons, 30 patients with newly diagnosed hypertension and 30 — with untreated chronic hypertension, which lasted for at least for 5 years. Rest flow in microcirculation in basal condition and hyperemic reaction after 3 minutes ischaemia at base temperature and at temperature of 44°C were assessed based on laser Doppler flowmetry Periflux 5000 (Perimed, Sweden). Blood pressure measurements were obtained during 24-hour ambulatory monitoring procedure (SpaceLabs 90 207). Studied parameters of microcirculation and age, body mass index, waist to hip ratio, mean 24-hour systolic and diastolic blood pressures were analyzed with aspect of correlation and regression model.

Results Mean and maximal post-occlusive flow at base temperature was higher in hypertensives than normotensive controls. Time to reach maximal post-occlusive flow at temperature of 44°C was significantly elongated in hypertensives than healthy subjects. Values of post-occlusive blood flow parameters were mainly related to blood pressure variability. In multi-factors analysis the age, abdominal obesity, mean systolic and diastolic 24-hour pressures significantly influenced the function of microcirculation.

Conclusions Post-ischaemic reaction of skin microcirculation was altered in young hypertensives with longer time needed to get higher values of flow than controls. Flow changes were related to the values and variability of blood pressure.

key words: hypertension, microcirculation, blood pressure monitoring

Arterial Hypertension 2005, vol. 9, no 6, pages 443–451.

Wstęp

Wzrost ciśnienia tętniczego może zależeć zarówno od zwiększenia objętości minutowej serca, jak i oporu obwodowego. W przeciwieństwie do dużych naczyń typu przewodowego, w których opór jest nieznaczny, zmiany w naczyniach włosowatych o średnicy 10–300 mikrometrów mogą mieć ogromne znaczenie w kształtowaniu profilu ciśnienia i oporu obwodowego, co może się stać zarówno przyczyną nadciśnienia, jak i czynnikiem je utrwalającym [1–6].

Za wzrost oporu w mikrokrazeniu mogą być odpowiedzialne: wymiar poprzeczny naczyń, stosunek grubości ściany do średnicy światła naczynia oraz redukcja ogólnej liczby naczyń [2, 3, 6–8]. W dotychczasowych badaniach charakteryzujących budowę i funkcję wykazywano: nadmierną wazokonstrykcję lub upośledzenie rozszerzania naczyń, zmniejszanie się średnicy tętniczek oraz zwiększanie stosunku grubości błony środkowej do światła małych naczyń i przerzedzenie mikrokrazenia, co stanowi odpowiedź na nadmierne zwiększenie przepływów naczyniowych we wczesnych stadiach nadciśnienia tętniczego [1, 4–6, 8–15]. W badaniach własnych u osób bez nadciśnienia, ale z wyższymi wartościami ciśnienia tętniczego autorzy rejestrowali wyższe wartości przepływu w obszarze mikrokrazenia skórno po okluzji w temperaturze podstawowej, jak i w temperaturze 44°C [16].

Wyniki dotychczasowych badań na modelach zwierzęcych, jak i w przypadkach nadciśnienia pierwotne-

Adres do korespondencji: dr med. Barbara Gryglewska
Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego
ul. Śniadeckich 10, 31–531 Kraków
tel.: (012) 424–88–00, faks: (012) 424–88–53

 Copyright © 2005 Via Medica, ISSN 1428–5851

go i wtórnego u ludzi nie wskazywały jednoznacznie, co decyduje o zachowaniu mikrokrążenia i w którym momencie rozwoju nadciśnienia tętniczego pojawiają się zmiany w tym obszarze układu krążenia [1, 4–6, 8–15]. Niewiele badań szacowało wpływ wysokości ciśnienia na nadciśnieniowe zmiany w zakresie mikrokrążenia u ludzi [12]. Dlatego celem niniejszego badania była ocena wpływu nadciśnienia tętniczego na stan czynnościowy mikrokrążenia oraz ustalenie relacji między funkcją naczyń mikrokrążenia a wysokością i zmiennością ciśnienia tętniczego.

Material i metody

Pracę wykonano w ramach programu finansowanego przez Komitet Badań Naukowych (4PO5B 123 19). Do badania kwalifikowano osoby zdrowe z ujemnym wywiadem rodzinnym w kierunku nadciśnienia tętniczego (grupa 0), pacjentów z nowo rozpoznany nadciśnieniem tętniczym (grupa I) oraz chorych z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie, co najmniej od 5 lat, leczonych nieregularnie i w chwili badania nieprzyjmujących leków hipotensyjnych (grupa II). U badanych z nadciśnieniem wykluczono wtórny charakter zaburzeń.

U każdego z badanych wykonywano pomiary antropometryczne: wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) oraz wskaźnik talia/biodra (WHR, *waist to hip ratio*), określano wartości ciśnienia tętniczego za pomocą 24-godzinne monitorowania (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*), a także rejestrowano przepływy w obszarze mikrokrążenia przy użyciu laserowego przepływomierza dopplerowskiego.

Pomiarów w ABPM dokonywano przy użyciu aparatu SpaceLabs 90207, co 15 minut w ciągu dnia (6.00–22.00) i co 30 minut w ciągu nocy (22.00–6.00). Na podstawie wykonanych zapisów oceniano średnie wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego z całej doby, z dnia i z nocy. Za miarę zmienności ciśnienia tętniczego przyjęto odchylenie standardowe (SD, *standard deviation*) dla wartości ciśnienia tętniczego z wymienionych przedziałów czasowych.

Przepływ krwi przez mikrokrążenie skórne rejestrowano przy użyciu laserowego przepływomierza dopplerowskiego Periflux 5000 (Perimed, Szwecja), o zweryfikowanej wcześniej powtarzalności [17]. Uzyskiwane wyniki przedstawiano w postaci wykresu lub wartości liczbowych, a przepływy wyrażano w jednostkach arbitralnych (PU, *perfusion units*) [18–26]. Badanie przeprowadzano w pomieszczeniu o temperaturze $21 \pm 1^\circ\text{C}$ między godziną 8.00 a 10.30, po 10-minutowym odpoczynku u osoby w pozycji leżącej. Następnie mierzono ciśnienie tętnicze me-

todą tradycyjną na prawym ramieniu i umieszczano sondę skórną na powierzchni dłoniowej prawego przedramienia w odległości 10 cm od dołu łokciowego. Rejestrowano:

- 3-minutowy przepływ spoczynkowy, z którego uzyskiwano następujące pomiary:
 - średni przepływ spoczynkowy (rLDF, *resting laser doppler flowmetry*),
 - maksymalny przepływ w spoczynku (szczyt I),
 - minimalny przepływ w spoczynku (min. I);
- reakcję przekrwienną w temperaturze podstawowej po 3-minutowej okluzji mankietem sfigmomanometru z wykorzystaniem ciśnienia o 50 mm Hg wyższego niż ciśnienie skurczowe badanego, otrzymując następujące pomiary:
 - średni przepływ po okluzji w temperaturze podstawowej (pLDF, *post-occlusive laser doppler flowmetry*),
 - maksymalny przepływ po okluzji w temperaturze podstawowej (szczyt II),
 - nachylenie krzywej odzwierciedlającej narastanie przepływu po okluzji w temperaturze podstawowej (nachylenie II [j./s]),
 - czas, po jakim osiągnięto maksymalny przepływ od momentu zakończenia okluzji (czas II [s]);
- reakcję przekrwienną po 3-minutowej okluzji po 8-minutowym ogrzaniu badanej okolicy do 44°C przy użyciu elementu grzewczego wbudowanego w sondę laserowego przepływomierza dopplerowskiego, uzyskując następujące pomiary:
 - średni przepływ po okluzji w temperaturze 44°C (pLDFh, *post-occlusive laser doppler flowmetry in high temperature*),
 - maksymalny przepływ po okluzji w temperaturze 44°C (szczyt III),
 - nachylenie krzywej odzwierciedlającej narastanie przepływu po okluzji w temperaturze 44°C (nachylenie III [j./s]),
 - czas, po jakim osiągnięto maksymalny przepływ od momentu zakończenia okluzji w temperaturze 44°C (czas III [s]).

Wyliczano też zmiany przepływu po okluzji w temperaturze podstawowej (zmiana 1–2 [%]) i w temperaturze 44°C (zmiana 1–3 [%]) w stosunku do przepływu spoczynkowego.

Statystyka

Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu oprogramowania STATISTICA 6.0 PL i SAS System. Zgodność rozkładu analizowanych zmiennych ilościowych z rozkładem normalnym sprawdzono za pomocą testu Shapiro-Wilka. Dane mierzalne przedstawiono jako wartość średnią \pm SD. Dla oceny różnic w grupach posłużono się nieparametryczną analizą wariancji: dla

prób niezależnych zastosowano test ANOVA Kruskala-Wallisa, dla prób zależnych — test ANOVA Friedmana.

W celu porównania wartości średnich \pm SD w dwóch grupach niezależnych wykorzystano test Manna-Whitneya, a w dwóch grupach zależnych — test Wilcoxona.

W celu wyodrębnienia czynników powiązanych z parametrami przepływu w mikrokrążeniu przeprowadzono analizę liniowej regresji krokowej. Jako zmienne niezależne zastosowano w modelu: wiek, płeć, WHR, BMI oraz średnie wartości ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego z całej doby (ABPM). Za zmienne zależne przyjęto parametry charakteryzujące przepływ krwi w mikrokrążeniu.

W przypadku niespełnienia kryteriów normalności rozkładu zmienne zależne poddano transformacji logarytmicznej i w tej formie poddano analizie statystycznej.

Wyniki

Przebadano po 30 osób w każdej grupie. Badane grupy różniły się pod względem wieku oraz wartości BMI

i WHR (najmłodsze zdrowe osoby miały także najniższe BMI i WHR) (tab. I). Ponadto, zgodnie z założeniami pracy, najwyższe wartości ciśnienia stwierdzano u chorych z utrwalonym nadciśnieniem (tab. I).

Przepływy spoczynkowe, poza niższymi wartościami szczytowego przepływu w grupie osób zdrowych w porównaniu z chorymi z utrwalonym nadciśnieniem tętniczym (tab. II), nie różniły się w badanych grupach. Po okluzji w temperaturze podstawowej średni i maksymalny przepływ u osób zdrowych były wyraźnie niższe niż u chorych z nadciśnieniem. Po okluzji w temperaturze 44°C u chorych z utrwalonym nadciśnieniem tętniczym czas potrzebny do osiągnięcia szczytowego przepływu znacznie się wydłużał w porównaniu z osobami zdrowymi.

Oceniane wskaźniki przepływu spoczynkowego nie korelowały z parametrami ABPM w odróżnieniu od wskaźników przepływu po okluzji. Parametry przepływu po okluzji w temperaturze podstawowej i 44°C najczęściej korelowały z odchyleniem standardowym poszczególnych wartości ciśnienia tętniczego w ABPM (tab. III, ryc. 1). U osób zdrowych korelacje najczęściej przybierały wartość ujemną, nato-

Tabela I. Charakterystyka demograficzna, antropometryczna badanych oraz wartości ciśnienia tętniczego w monitorowaniu ambulatoryjnym

Table I. Demographic, anthropometrical data and values of ambulatory blood pressure monitoring

Parametr	Grupa 0 (n = 30)	Grupa I (n = 30)	Grupa II (n = 30)
Kobiety (n)	21	9	14
Wiek (lata)	26,57 \pm 9,52***	37,67 \pm 10,74 [†]	46,83 \pm 9,98###
BMI [kg/m²]	22,15 \pm 2,52***	24,88 \pm 2,57	26,26 \pm 3,6###
WHR	0,8 \pm 0,1**	0,9 \pm 0,06	0,91 \pm 0,07###
24 SBP [mm Hg]	116,86 \pm 7,82***	131,6 \pm 11,6 [†]	137,7 \pm 6,8###
24 SBP SD	12,19 \pm 2,69	13,29 \pm 3,65	14,49 \pm 3,45
24 DBP [mm Hg]	71,34 \pm 6,71***	82,87 \pm 9,28	85,67 \pm 7,34###
24 DBP SD	10,75 \pm 1,74	11,39 \pm 2,95	11,38 \pm 2,44
Dzień SBP [mm Hg]	118,96 \pm 9,22***	134,77 \pm 12,2 [†]	140,63 \pm 7,23###
Dzień SBP SD	11,22 \pm 2,67	11,7 \pm 2,87	12,98 \pm 3,02
Dzień DBP [mm Hg]	73,59 \pm 7,84***	85,87 \pm 10,01	88,27 \pm 7,92###
Dzień DBP SD	9,51 \pm 1,94	9,50 \pm 2,20	9,69 \pm 2,01
Noc SBP [mm Hg]	109,03 \pm 7,64***	121,2 \pm 13,02 [†]	127,23 \pm 12,0###
Noc SBP SD	8,74 \pm 3,35	10,92 \pm 3,39	11,66 \pm 4,09
Noc DBP [mm Hg]	63 \pm 6,24 ***	72,63 \pm 9,88	76,4 \pm 9,69###
Noc DBP SD	8,14 \pm 2,87	9,48 \pm 3,84	9,79 \pm 2,84

BMI, wskaźnik masy ciała; WHR, wskaźnik talia/biodra; 24 SBP, 24 h systolic blood pressure, ciśnienie skurczowe w monitorowaniu 24-godzinnym; 24 DBP, 24 h diastolic blood pressure, ciśnienie rozkurczowe w monitorowaniu 24-godzinnym; SD, odchylenie standardowe

p < 0,01; *p < 0,001 — dla różnicy między zdrowymi a chorymi z nowo rozpoznany nadciśnieniem; ###p < 0,001 — dla różnicy między zdrowymi a chorymi z utrwalonym nadciśnieniem, [†]p < 0,05 — dla różnicy między chorymi z nowo rozpoznany nadciśnieniem a chorymi z utrwalonym nadciśnieniem

Tabela II. Oceniane parametry przepływu w mikrokrążeniu w warunkach spoczynkowych oraz po okluzji w temperaturze podstawowej i w temperaturze 44°C**Table II.** Parameters of microcirculation flow in basal condition and after ischaemia at basal temperature and temperature of 44°C

Parametr	Grupa 0	Grupa I	Grupa II
Spoczynek			
rLDF [PU]	8,67 ± 4,07	9,24 ± 2,77	10,18 ± 3,73
Szczyt I [PU]	10,81 ± 5,4	11,83 ± 4,00	13,07 ± 5,31 ^{##}
Min. I [PU]	6,68 ± 2,71	7,17 ± 1,92	7,58 ± 2,48
Temperatura podstawowa			
pLDF [PU]	17,78 ± 10,45*	22,76 ± 11,52	23,84 ± 11,74 [#]
Szczyt II [PU]	30,27 ± 20,25*	38,80 ± 18,14	40,21 ± 19,62 [#]
Nachylenie II [j./s]	29,18 ± 29,93	29,59 ± 20,14	38,75 ± 33,17
Czas II [s]	1,16 ± 0,49	1,47 ± 1,03	1,54 ± 1,75
Zmiana 1–2 (%)	260,05 ± 178,37	246,96 ± 157,25	248,29 ± 131,08
Temperatura 44°C			
LDFh [PU]	62,89 ± 31,76	60,54 ± 29,89	56,17 ± 28,13
Szczyt III [PU]	111,09 ± 49,19	111,22 ± 51,7	114,95 ± 64,71
Nachylenie III [j./s]	138,75 ± 78,05	127,05 ± 70,85	113,94 ± 98,51
Czas III [s]	0,96 ± 0,23	1,06 ± 0,37	1,93 ± 2,88 [#]
Zmiana 1–3 (%)	1214,87 ± 635,08	1251,91 ± 791,54	1111,34 ± 682,44

rLDF, przepływ spoczynkowy; pLDF, średni przepływ po okluzji w temperaturze podstawowej; LDFh, średni przepływ po okluzji w temperaturze 44°C; Szczyt — maksymalny przepływ, odpowiednio: I — w spoczynku, II — po okluzji w temperaturze podstawowej, III — po okluzji w temperaturze 44°C; Min. I — minimalny przepływ spoczynkowy; Nachylenie — nachylenie krzywej narastania przepływu, odpowiednio: II — po okluzji w temperaturze podstawowej; III — po okluzji w temperaturze 44°C; Czas — czas do uzyskania maksymalnego przepływu, odpowiednio: II — po okluzji w temperaturze podstawowej, III — po okluzji w temperaturze 44°C; Zmiana 1–2 — zmiana przepływu po okluzji w temperaturze podstawowej w stosunku do przepływu spoczynkowego; Zmiana 1–3 — zmiana przepływu po okluzji w temperaturze 44°C w stosunku do przepływu spoczynkowego

*p < 0,05 — dla różnicy między zdrowymi a chorymi z nowo rozpoznany nadciśnieniem; #p < 0,05; ##p < 0,01 — dla różnicy między zdrowymi a chorymi z utrwalonym nadciśnieniem

miast u chorych z nowo rozpoznany nadciśnieniem — dodatnią. U pacjentów z utrwalonym nadciśnieniem zmienność ciśnienia wpływała albo dodatnio, albo ujemnie na parametry przepływu.

W analizie wieloczynnikowej najsilniejszym parametrem wpływającym na przepływy w obszarze mikrokrążenia okazał się wiek. Wpływał on dodatkowo na wartość przepływu maksymalnego w spoczynku oraz po okluzji w temperaturze podstawowej i temperaturze 44°C, a także na średni przepływ w spoczynku i po okluzji w temperaturze podstawowej (tab. III). Średnie całodobowe ciśnienie skurczowe wpływało ujemnie na stopień nachylenia krzywej przyrostu przepływu, a rozkurczowe — na wartości przepływu maksymalnego po okluzji w temperaturze 44°C. Także WHR wywierał ujemny wpływ na średni przepływ po okluzji w temperaturze 44°C.

Ponieważ badane grupy istotnie różniły się wiekiem, więc w celu sprawdzenia możliwego wpływu niejednorodności wiekowej grup przeprowadzono analizę kowariancji oraz zbadano interakcję między wiekiem

a grupą, do której przynależał badany. W obu testach nie potwierdzono wpływu grupy na przebieg zależności pomiędzy wiekiem a badanymi parametrami.

Dyskusja

Ze względu na znaczenie mikrokrążenia w generowaniu wysokości oporu obwodowego ta część układu krążenia zawsze interesowała hipertensjologów. Jednak niezwykle trudno było badać przyżyciowo naczynia o średnicy poniżej 300 mikrometrów i nawet wynalezienie przepływometrii laserowej nie zmieniło znacznie sytuacji. Jednak stopniowe udoskonalenie sprzętu badawczego oraz wprowadzenie testów czynnościowych i prób farmakologicznych zwiększyło częstość stosowania tej metody badawczej u ludzi, zmniejszając znaczenie rozrzutu rejestrowanych wartości [27]. Łożyisko naczyni skórnych jest najłatwiej dostępne badaniu, jednak istniały pewne wątpliwości, czy zmiany obserwowane w mikrokrążeniu skóry dobrze odzwierciedlają zmiany

Tabela III. Korelacja wskaźników przepływu w mikrokrążeniu z parametrami ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia**Table III.** Correlations between parameters of microcirculation flow and values of ambulatory blood pressure monitoring

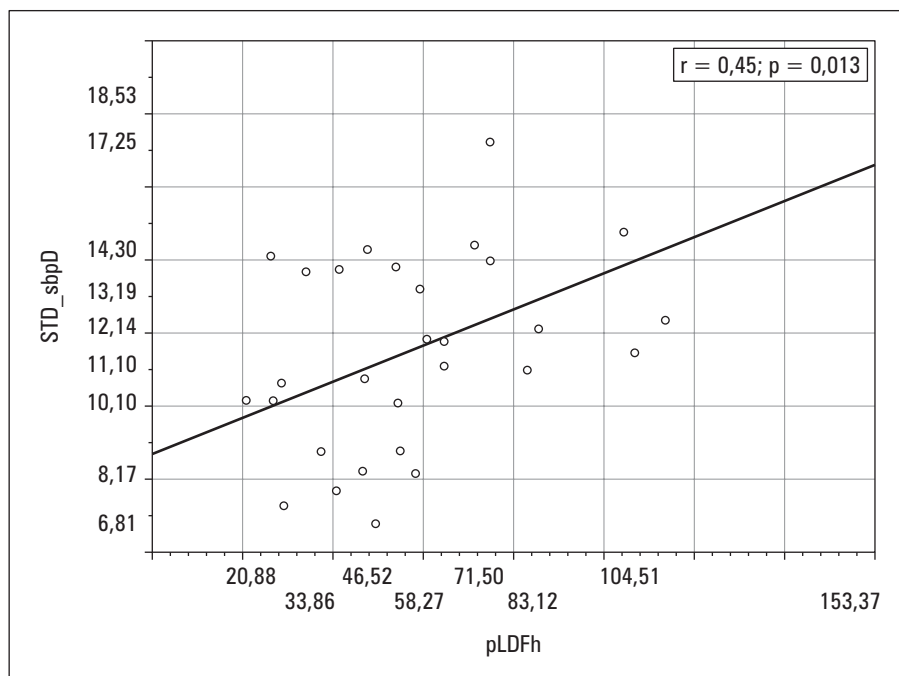
Parametr	Grupa 0	Grupa I	Grupa II
MAP dzień	Nachylenie II ($r = -0,43^*$)		
DBP noc			Zmiana 1–3 ($r = -0,38^*$)
SD DBP doba	Nachylenie II ($r = -0,37^*$)		Czas III ($r = -0,44^*$)
SD MAP doba			Czas III ($r = -0,37$)
SD SBP dzień		pLDFh ($r = 0,45^*$) szczyt III ($r = 0,41^*$)	Szczyt III ($r = -0,38^*$)
SD DBP dzień			
SD SBP noc	pLDFh ($r = -0,46^*$)	Zmiana 1–3 ($r = 0,33^{**}$)	
SD DBP noc			Czas III ($r = -0,46^{**}$) Nachylenie III ($r = 0,42^*$)
SD MAP noc	pLDFh ($r = -0,46^*$) Nachylenie III ($r = -0,37^*$)	Zmiana 1–3 ($r = 0,28^*$)	Czas III ($r = -0,4^*$) Nachylenie III ($r = 0,39^*$) Zmiana 1–3 ($r = 0,41^*$)

MAP dzień, mean arterial pressure, uśrednione wartości ciśnienia średniego z dnia; DBP noc, średnie ciśnienie rozkurczowe w nocy; SD DBP doba, całodobowa zmienność ciśnienia rozkurczowego; SD MAP doba, całodobowa zmienność ciśnienia średniego; SD SBP dzień, zmienność ciśnienia skurczowego w ciągu dnia; SD DBP dzień, zmienność ciśnienia rozkurczowego w ciągu dnia; SD SBP noc, zmienność ciśnienia skurczowego w nocy; SD DBP noc, zmienność ciśnienia rozkurczowego w nocy; SD MAP noc, zmienność ciśnienia średniego w nocy; Nachylenie — nachylenie krzywej narastania przepływu, odpowiednio: II — po okluzji w temperaturze podstawowej, III — po okluzji w temperaturze 44°C; pLDFh — średni przepływ po okluzji w temperaturze 44°C; Zmiana 1–3, zmiana przepływu po okluzji w temperaturze 44°C w stosunku do przepływu spoczynkowego; Czas III, czas do uzyskania maksymalnego przepływu po okluzji w temperaturze 44°C; Szczyt III, maksymalny przepływ po okluzji w temperaturze 44°C; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

w narządach uszkodzonych w przebiegu nadciśnienia. Badania Rizzoniego i wsp. wykazały, że proces przebudowy tętniczek oporowych jest uogólniony i w podobnym stopniu dotyczy naczyń skórnych, jak i wieńcowych [28]. W ostatnich latach ukazały się również prace, które wykazały, że zmieniona w testach czynnościowych reaktywność naczyń skórnych może mieć wpływ na rokowanie [29].

Spoczynkowe przepływy w mikrokrążeniu u osób z nadciśnieniem mogą wykazywać zarówno wartości porównywalne, jak również niższe czy wyższe niż u osób zdrowych [30–33]. W prezentowanej pracy średnie przepływy spoczynkowe nie różniły się między badanymi grupami, ale przepływy maksymalne były w spoczynku niższe u osób zdrowych. Przepływy po okluzji w temperaturze podstawowej i w temperaturze 44°C są uznawane za parametry świadczące

o funkcjonowaniu mechanizmów naczyniorozkurczowych i wielkości rezerwy wazodylatacyjnej [27]. Jednak także wyniki tych testów są zróżnicowane u różnych badaczy. Noon i wsp. u mężczyzn z nadciśnieniem w średnim wieku odnotowali niższe wartości średniego przepływu niż u zdrowych mężczyzn tylko po okluzji w temperaturze 42°C [34]. Również Orlandi i wsp. nie wykazali istotnych różnic w wartościach średniego przepływu po okluzji w temperaturze podstawowej między osobami zdrowymi a chorymi na nadciśnienie tętnicze, ale stwierdzali niższe nachylenie krzywej narastania przepływu po okluzji [33]. Natomiast w prezentowanym badaniu autorzy obserwowali niższe średnie przepływy po okluzji w temperaturze podstawowej u osób zdrowych niż u chorych z utrwalonym nadciśnieniem, a bez różnic w średnim przepływie po okluzji w temperaturze 44°C. Również



Rycina 1. Korelacja między średnimi wartościami przepływu w mikrokrążeniu po okluzji w temperaturze 44°C a zmiennością ciśnienia skurczowego z okresu dnia w grupie z nowo rozpoznanym nadciśnieniem tętniczym

Figure 1. Correlation between microcirculation flow after ischaemia at 44°C and variability of day systolic blood pressure in patients with newly diagnosed hypertension

Tabela IV. Determinanty funkcji mikrokrążenia — analiza wieloczynnikowa (nie przedstawiono wyników, w których nie stwierdzono znamienności statystycznej)

Table IV. Microcirculation function determinants — multivariable analysis (outcomes with no statistical significance are not presented)

	Wiek (lata)	Średnie SBP [mm Hg]	Średnie DBP [mm Hg]	WHR
LN szczyt I	+0,0099*			
LN szczyt II	+0,0169***			
LN szczyt III	+0,015***		-0,0189*	
LN rLDF	+0,0096**			
LN pLDF	+0,0147*			
LN nachylenie III		-0,0181*		
LN pLDFh				-1,6212*

LN, logarytm naturalny; szczyt — maksymalny przepływ, odpowiednio: I — w spoczynku II — po okluzji w temperaturze podstawowej, III — po okluzji w temperaturze 44°C; rLDF — średni przepływ spoczynkowy; pLDF — średni przepływ po okluzji w temperaturze podstawowej; pLDFh — średni przepływ po okluzji w temperaturze 44°C; nachylenie III — nachylenie krzywej narastania przepływu po okluzji w temperaturze 44°C; *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001

nachylenie krzywej nie różniło się między grupami, natomiast czas potrzebny do osiągnięcia przepływu szczytowego po okluzji w temperaturze 44°C u chorych z utrwalonym nadciśnieniem był istotnie najdłuższy, co mogłoby świadczyć o mniejszej wydolności mechanizmów wazodylatacyjnych. Podobne wy-

niki uzyskali Żygocki i wsp. [32]. Zdaniem Fagrella czas potrzebny do osiągnięcia szczytowego przepływu w mikrokrążeniu po okluzji jest wartością mającą największe znaczenie w ocenie funkcji mikrokrążenia [24]. Czas ten jest znamienne wydłużony między innymi u pacjentów z cukrzycą i zarostową cho-

robą naczyń tętniczych [35]. Lemne i wsp. nie wykazali istotnych różnic między czasem potrzebnym do osiągnięcia szczytowego przepływu po okluzji w temperaturze podstawowej u zdrowych mężczyzn i u mężczyzn z nadciśnieniem granicznym [31]. Również w opisywanym badaniu nie stwierdzono różnic między zdrowymi i osobami z nowo rozpoznanym nadciśnieniem.

Za mechanizmy wazodylatacyjne mikrokrążenia mogą być odpowiedzialne: stan czynnościowy komórek śródbłonna, komórek mięśniówki gładkiej oraz włókien unerwiających ścianę naczynia. W celu precyzyjnej oceny tych mechanizmów wykonywano testy farmakologiczne (m.in. z użyciem acetylocholin) i u chorych z nadciśnieniem wykazano upośledzenie funkcji naczyniorozkurczowych [36]. Zauważono też, że po dłuższym czasie stosowania niektórych leków hipotensyjnych (antagonistów wapnia lub inhibitorów konwertazy angiotensyny) mechanizmy wazodylatacyjne się poprawiają [36, 37]. Uważa się, że przepływ w mikrokrążeniu zależy również od mechanizmu miejscowej autoregulacji, w którym biorą udział między innymi prostacyklina, tromboksan, endotelina i adenozyne. Wywierają one wpływ na czynność komórek mięśni gładkich naczyń, a zwłaszcza mięśni zwieraczy przedwłośniczkowych, które są wrażliwe na czynniki humoralne zwężające lub rozszerzające naczynia [7, 38–40]. Postuluje się istnienie kilku czynników odpowiedzialnych za zmiany i kontrolę perfuzji naczyń mikrokrążenia w nadciśnieniu tętniczym. Należą do nich: stan aktywności zwieraczy przedwłośniczkowych, nadmierna kurczliwość lub upośledzenie rozszerzenia naczyń mikrokrążenia, zmniejszenie elastyczności małych naczyń będących pochodną wzrostu stosunku włókien kolagenowych do elastyny oraz zwiększenie stosunku grubości ściany do światła naczynia, zmniejszenie gęstości sieci tętniczek i naczyń włosowatych [41].

Znaczny wpływ na przepływy poza mechanizmami miejscowej kontroli mogą także wywierać dobowe wartości ciśnienia tętniczego oraz jego zmienność. Parametry te mają wpływ na rozwój zmian narządowych i rokowanie w nadciśnieniu tętniczym [42]. Jedynie pojedyncze opracowania zajmują się tym zagadnieniem. Serne i wsp. wykazali ujemną korelację skurczowego ciśnienia tętniczego z całą dobą z przyrostem liczby kapilar po okluzji w temperaturze podstawowej [12]. W niniejszym opracowaniu nie stwierdzano zależności między przepływami spoczynkowymi a parametrami ABPM. Natomiast po niedokrwieniu u osób zdrowych zarówno w temperaturze podstawowej, jak i w 44°C stwierdzano korelację o charakterze ujemnym (wyższe ciśnienie lub zmienność — niższe przepływy). U chorych z nadciśnieniem po

okluzji w temperaturze 44°C obserwowano jedynie zależności między zmiennością ciśnienia a parametrami przepływu, ale u osób z nowo rozpoznanym nadciśnieniem korelacje były dodatnie, natomiast w nadciśnieniu utrwalonym parametry zmienności ciśnienia (głównie rozkurczowego i średniego) korelowały ujemnie z wielkością przepływu, jak również z czasem narastania, natomiast stopień nachylenia krzywej narastania przepływu korelował z tymi parametrami dodatnio. Zmiana przepływu w stosunku do spoczynkowego wykazywała dodatnią korelację ze zmiennością średniego ciśnienia w nocy, natomiast ujemną z wartościami ciśnienia rozkurczowego w nocy. W analizie wieloczynnikowej u wszystkich badanych ciśnienie tętnicze nadal pozostało parametrem wpływającym na przepływy, zwłaszcza po okluzji w temperaturze 44°C (ujemny wpływ średniego rozkurczowego ciśnienia z całej doby na wartości szczytowego przepływu oraz średniego ciśnienia skurczowego z całej doby na wartość nachylenia krzywej przyrostu przepływu).

Spośród czynników, które mogą mieć znaczenie dla przepływów w obszarze mikrokrążenia, należy uwzględnić wiek. Jednak podobnie jak w przypadku nadciśnienia, wyniki nie są jednoznaczne. Schubert i Fagrell, badając zdrowych ochotników w trzech grupach wiekowych (poniżej 35 lat, 36–64 lata i powyżej 64 lat), używając laserowego przepływomierza dopplerowskiego nie wykazali różnic w czynności naczyń mikrokrążenia [43]. W innym opracowaniu ci sami autorzy podają z kolei, że przepływ w mikrokrążeniu skórnym w okolicy krzyżowej i pośladków u pacjentów w wieku 67–97 lat jest niższy zarówno w spoczynku, jak i po okluzji w temperaturze podstawowej w porównaniu z wartościami u osób w wieku 22–54 lata [44]. W niniejszym opracowaniu zaskakująco wiek dodatnio korelował zarówno z parametrami przepływu spoczynkowego, jak i po okluzji, ale wszyscy badani byli stosunkowo młodzi, a najstarsza badana osoba miała 55 lat.

Podsumowując, można stwierdzić, że u młodych chorych z nadciśnieniem tętniczym reaktywność mikrokrążenia skórnego jest zmieniona w porównaniu z osobami zdrowymi. Mimo wyraźniejszego zwiększenia przepływów po niedokrwieniu, szczególnie w nadciśnieniu utrwalonym, czas potrzebny do osiągnięcia szczytowego przepływu znacznie się wydłuża. Wpływ parametrów ciśnienia z całej doby na przepływy różni się u osób zdrowych i chorych z nadciśnieniem, zaś u osób z nadciśnieniem największe znaczenie dla wahań przepływu ma zmienność ciśnienia. Ocena wpływu wieku na zachowanie przepływów w mikrokrążeniu u chorych z nadciśnieniem wymaga dalszych badań.

Streszczenie

Wstęp Celem badania była ocena zmian czynnościowych w mikrokrążeniu w nadciśnieniu tętniczym oraz ich zależności od wartości ciśnienia tętniczego.

Materiał i metody Do badania zakwalifikowano 90 osób poniżej 50 roku życia: 30 osób zdrowych, 30 pacjentów z nowo rozpoznanym nadciśnieniem tętniczym oraz 30 z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie, co najmniej od 5 lat.

U każdego z pacjentów oceniono przepływ krwi przez mikrokrążenie skórne przy użyciu laserowego przepływomierza dopplerowskiego Periflux 5000 (Perimed, Szwecja). Rejestrację wykonywano w spoczynku oraz po 3-minutowej reakcji przekrwiennej w temperaturze podstawowej i 44°C. Pomiarów ciśnienia tętniczego dokonywano podczas 24-godzinnej ambulatoryjnej monitorowania ciśnienia (Spacelabs 90 207). Przeprowadzono analizę korelacji i regresji między parametrami mikrokrążenia a wiekiem, wskaźnikiem masy ciała, wskaźnikiem talia/biodra oraz średnim ciśnieniem skurczowym i rozkurczowym z całej doby.

Wyniki Po okluzji w temperaturze podstawowej średni i maksymalny przepływ były wyższe u chorych z nadciśnieniem niż u osób zdrowych. Po okluzji w temperaturze 44°C u chorych z utrwalonym nadciśnieniem tętniczym czas potrzebny do osiągnięcia szczytowego przepływu był znacznie wydłużony w porównaniu z osobami zdrowymi.

Parametry przepływu po okluzji korelowały głównie ze zmiennością ciśnienia tętniczego. W analizie wieloczynnikowej czynność mikrokrążenia zależała od wieku, otyłości brzusznej oraz średnich wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego z całej doby.

Wnioski Bodziec ischemiczny u chorych z nadciśnieniem zmieniał odpowiedź mikrokrążenia skórniego, powodując wydłużenie czasu narastania przepływu po niedokrwieniu, z uzyskaniem nieco wyższych wartości niż u osób zdrowych. Zmiany przepływów były zależne od wysokości i zmienności ciśnienia tętniczego.

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, mikrokrążenie, monitorowanie ciśnienia

Nadciśnienie Tętnicze 2005, tom 9, nr 6, strony 443–451.

Piśmiennictwo

1. Levy B.I., Ambrosio G., Pries A.R. i wsp. Microcirculation in hypertension: a new target for treatment? *Circulation* 2001; 104: 735–741.
2. Antonios T.F.T., Singer D.R.J., Markandu N.D. i wsp. Rarefaction of skin capillaries in borderline essential hypertension suggest an early structural abnormality. *Hypertension* 1999; 34: 655–658.
3. Antonios T.F.T., Singer D.R.J., Markandu N.D. i wsp. Structural skin capillary rarefaction in essential hypertension. *Hypertension* 1999; 33: 998–1001.

4. Struijker-Boudier H.A.J., Le Noble J.L.M.L., Messing M.W.J. i wsp. The microcirculation and hypertension. *J. Hypertens.* 1992; 10: S147–S156.
5. Le Noble F.A.C., Smith T.L., Hutchins P.M. i wsp. Microvascular alterations in adult conscious spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1990; 15: 415–419.
6. Heagerty A.M., Izzard A.S. Small artery changes in hypertension. *J. Hypertens.* 1995; 13: 1560–1565.
7. Boegehold M.A. Microvascular structure and function in salt-sensitive hypertension. *Microcirculation* 2002; 9: 225–241.
8. Korsgaard N., Aalkjaer C., Heagerty A.M. i wsp. Histology of subcutaneous small arteries from patients with essential hypertension. *Hypertension* 1993; 22: 523–526.
9. Pries A.R., Secomb T.W., Gachter P. Structural autoregulation of terminal vascular beds: vascular adaptation and development of hypertension. *Hypertension* 1999; 33: 153–161.
10. Vica E. Hypertension and the microcirculation: a brief overview of experimental studies. *J. Hypertens.* 1992; 10: S59–S68.
11. Folkow B. Hypertensive structural changes in systemic precapillary resistance vessels: how important are they for in vivo haemodynamics? *J. Hypertens.* 1995; 13: 1546–1559.
12. Serne E.H., Gans R.O., ter Maaten J.C. i wsp. Impaired skin capillary recruitment in essential hypertension is caused by both functional and structural capillary rarefaction. *Hypertension* 2001; 38: 238–242.
13. Intengan H.D., Schiffrin E.L. Collagen degradation is diminished in mesenteric arteries of spontaneously hypertensive rats after hypertension is established. *Hypertension* 1999; 34: 329–330.
14. Intengan H.D., Schiffrin E.L. Vascular remodeling in hypertension: roles of apoptosis, inflammation and fibrosis. *Hypertension* 2001; 38: 581–587.
15. Prewitt R.L., Hashimoto H., Stacy D.L. Structural and functional rarefaction of microvessels in hypertension. W: Raton L.R.B. (red.). *Blood vessel changes in hypertension. Structure and function.* Florida, CRC Press 1990: 71–90.
16. Gryglewska B., Nęcki M., Grodzicki T. Disturbances in microcirculation — an early predictor of arterial hypertension? *Przegl. Lek.* 2002; 59: 762–764.
17. Grodzicki T., Nęcki M., Cwynar M. i wsp. Laserowa przepływometria dopplerowska — powtarzalność metody. *Przegl. Lek.* 2003; 2: 89–91.
18. Ziaja K., Zejc D., Nowakowski P. i wsp. Poradnik leczenia chorób żył. Katowice, Śląska Akademia Medyczna 1996: 55–69.
19. Oberg P.A. Laser-doppler flowmetry. *Biomedical Engineering* 1990; 18: 125–163.
20. Beinder E., Hoffmann U., Franzeck U.K. i wsp. Laser doppler technique for the measurement of digital and segmental systolic blood pressure. *Vasa* 1992; 21: 15–21.
21. Bircher A., De Boer E.M., Agner T. i wsp. Guidelines for measurement of cutaneous blood flow by laser doppler flowmetry. *Contact Dermat.* 1993; 28: 1–8.
22. Boggett D., Blond J., Rolfe P. i wsp. Laser doppler measurements of blood flow in skin tissue. *J. Biomed. Eng.* 1985; 7: 225–232.
23. De Boer E.M., Bezemer P.D., Bruynzeel D.P. A standard method for repeated recording of skin blood flow using laser doppler flowmetry. *Band* 1989; 37: 58–62.
24. Fagrell B. Microcirculatory methods for the clinical assessment of hypertension, hypotension, and ischemia. *Ann. Biomed. Eng.* 1986; 14: 163–173.
25. Kastrup J., Bulow J., Lassen N.A. Vasomotion in human skin before and after local heating recorded with laser doppler flowmetry. *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* 1989; 8: 205–215.

26. Walmsley D., Wiles P.G. Reactive hyperaemia in skin of the human foot measured by laser doppler flowmetry: effects of duration of ischaemia and local heating. *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* 1990; 9: 345–355.
27. Głowania A. Przepływometria laserowo-dopplerowska w ocenie mikrokrążenia skóry — aspekty biofizyczne i metodologiczne badania. *Med. Metabol.* 2002; 6: 71–81.
28. Rizzoni D., Palombo C., Porteri E. i wsp. Relationships between coronary flow vasodilator capacity and small artery remodelling in hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2003; 21: 625–531.
29. Vuilleumier P., Decosterd D., Maillard M. i wsp. Post-ischemic forearm skin reactive hyperemia is related to CV risk factors in a healthy female population. *J. Hypertens.* 2002; 20: 1753–1757.
30. Żygocki K., Skrobowski A., Wąsak-Szulowska E. i wsp. Wykorzystanie włósniczkowej przepływometrii laserowej do oceny stanu mikrokrążenia skórnoego u chorych na nadciśnienie tętnicze samoistne. *Pol. Merk. Lek.* 1999; 6: 73–75.
31. Lemne C., de Faire U., Fagrell B. Mental stress induces different reactions in nutritional and termoregulatory human skin microcirculation: a study in borderline hypertensives and normotensives. *J. Hypertens.* 1994; 8: 559–563.
32. Żygocki K., Wąsak-Szulowska E., Cwetsch A. i wsp. Ocena wpływu leków hipotensyjnych na mikrokrążenie skórne u chorych z nadciśnieniem tętniczym samoistnym. *Lek. Wojsk.* 1998; 3–4: 150–158.
33. Orlandi C., Rossi M., Finardi G. Evaluation of the dilator capacity of skin blood vessels of hypertensive patients by laser doppler flowmetry. *Microvasc. Res.* 1988; 35: 21–26.
34. Noon J.P., Walker B.R., Webb D.J. i wsp. Impaired microvascular dilatation and capillary rarefaction in young adults with a predisposition to high blood pressure. *J. Clin. Invest.* 1997; 99: 1873–1879.
35. Fagrell B. Methods for studying the dynamics of skin microcirculation in humans. W: Owman A.N.C., Arneklo-Norbin B. (red.). *Neuronal messengers in vascular function*. Elsevier Science Publishers 1987: 467–473.
36. Schiffrin E.L., Pu Q., Park J.B. Effect of amlodipine compared to atenolol on small arteries of previously untreated essential hypertensive patients. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15: 105–110.
37. Sieg-Dobrescu D., Burnier M., Hayoz D. i wsp. The return of increased blood pressure after discontinuation of anti-hypertensive treatment is associated with an impaired post-ischemic skin blood flow response. *J. Hypertens.* 2001; 19: 1387–1392.
38. Trzebski A. Fizjologia krążenia krwi. W: Traczyk W.Z., Trzebski A. (red.). *Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej*. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2001; 508–616.
39. Lewartowski B. Budowa i funkcja naczyń w nadciśnieniu tętniczym. W: Januszewicz A., Januszewicz W., Szczepańska-Sadowska E., Sznajderman M. (red.). *Nadciśnienie tętnicze*. Kraków, Medycyna Praktyczna 2000: 85–93.
40. Williams S.A., Tooke J.E. Noninvasive estimation of increased structurally-based resistance to blood flow in the skin of subjects with essential hypertension. *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* 1992; 11: 109–116.
41. Intengan H.D., Deng L.Y., Li J.S. i wsp. Mechanics and composition of human subcutaneous resistance arteries in essential hypertension. *Hypertension* 1999; 33: 569–574.
42. Adamska-Dyniewska H., Ptaszyński W. Zmienność ciśnienia tętniczego i wskaźnik „gładkości” po 6 lekach hipotensyjnych. *Nadciśnienie Tętnicze* 2000; 4: 181–186.
43. Schubert V., Fagrell B. Local skin pressure and its effects on skin microcirculation as evaluated by laser-Doppler fluxmetry. *Clin. Physiol.* 1989; 9: 535–545.
44. Schubert V., Fagrell B. Evaluation of the dynamic cutaneous post-ischaemic hyperaemia and thermal response in elderly subjects and in area at risk for pressure sores. *Clin. Physiol.* 1991; 11: 169–182.